

Análise dos Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos contidos na Relação Municipal dos Medicamentos Essenciais (REMUME) de Divinópolis-MG

Amanda Izarias de Faria^{1*}, Paulo Roque Obreli-Neto²,
Camilo Molino Guidoni³, André de Oliveira Baldoni⁴

1 - Farmacêutica pela Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ). 2 - Farmacêutico, Pós-doutorado em Ciências Farmacêuticas, Professor de Farmácia Clínica das Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO). 3 - Farmacêutico, Doutor em Ciências Farmacêuticas, Professor de Farmácia Clínica da Universidade Estadual de Londrina (UEL). 4 - Farmacêutico, Doutor em Ciências Farmacêuticas, Professor de Farmácia Clínica da Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ). *Autor correspondente: Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ) – Campus Centro Oeste Dona Lindu (CCO). ✉ amanda_aif@hotmail.com

RESUMO: A utilização de listas que classificam o risco potencial do uso de medicamentos em idosos, como o Critério de Beers, pode auxiliar os profissionais de saúde na escolha e monitoramento da terapia medicamentosa neste grupo populacional que apresenta diversas peculiaridades relacionadas à farmacoterapia. Este estudo teve como objetivo identificar os medicamentos potencialmente inapropriados para uso em idosos contidos na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) do município de Divinópolis-MG, bem como propor alternativas farmacoterapêuticas e/ou condutas com menor risco potencial para esta faixa etária. Para isso identificou-se os medicamentos potencialmente inapropriados aos idosos segundo o Critério de Beers, utilizando a última versão da REMUME disponibilizada pelo município. Esta fase foi realizada de Novembro de 2013 a Fevereiro de 2014. Posteriormente, realizou-se uma revisão narrativa para identificação de opções terapêuticas com menor risco potencial aos pacientes idosos. Na REMUME, foram encontrados 25 medicamentos que são considerados potencialmente inapropriados para uso em idosos independente da condição clínica; 26 medicamentos que são potencialmente inapropriados dependendo da condição clínica; e 13 medicamentos que devem ser usados com cautela. A partir da análise da literatura, foi possível identificar alternativas farmacológicas e/ou condutas consideradas mais seguras para substituir esses fármacos, no entanto muitas destas opções terapêuticas podem onerar ao sistema de saúde. Todavia, há alternativas medicamentosas e não medicamentosas que apresentam menor risco potencial aos pacientes idosos e que devem ser consideradas e discutidas de forma a viabilizar o acesso destas alternativas a esta faixa etária que cresce de forma progressiva no Brasil. **Palavras-chave:** Idosos; Critério de Beers; Medicamentos potencialmente inapropriados

ABSTRACT: (Analysis of Potentially Inappropriate Medications for elderly contained in Municipal Essential Medicines Lists (REMUME) of Divinópolis-MG.) The use of lists that classify the potential risks of drug use in elderly, as the Beers Criteria, can help health professionals in the selection and monitoring of drug therapy in this population group, which has several peculiarities related to pharmacotherapy. This study aimed to identify potentially inappropriate medications for use in elderly contained in Municipal Essential Medicines Lists (REMUME) of Divinópolis-MG, as well as to propose pharmacotherapeutic and/or conduct alternative with lower potential risk for this age group. Therefore, potentially inappropriate medications for the elderly were identified according to Beers Criteria using the latest version of REMUME. This phase was conducted from November 2013 to February 2014. Later, we performed a review to identify treatment options with lower potential risk to elderly patients. In REMUME, it was found 25 drugs that are considered potentially inappropriate independent of the clinical condition; 26 drugs that are potentially inappropriate depending on the clinical condition; and 13 drugs that should be used with caution in the elderly. Through the literature review, we could identify pharmacological and/or conducts considered safer alternatives to these drugs; however, many of these treatment options may encumber the health system. However, there are pharmacological and non-pharmacological alternatives that have lower potential risk to elderly patients that should be considered and discussed in order to facilitate to access safer alternatives to this age group that grows progressively in Brazil. **Keywords:** Elderly; Beers Criteria; Potentially Inappropriate Medications.

Introdução

Existem diferentes formas de se definir e conceituar o envelhecimento. Sob o ponto de vista cronológico, a Organização Mundial da Saúde¹ define o idoso que vive em países emergentes como indivíduo que possui 60 anos ou mais de idade, e com 65 anos ou mais em países desenvolvidos. No Brasil, o Estatuto do Idoso, em seu artigo 1º, define o idoso como o indivíduo com idade igual ou superior a 60 anos².

O envelhecimento é caracterizado por um processo dinâmico e progressivo, no qual modificações tanto morfológicas como funcionais, bioquímicas e psicológicas conduzem a uma maior degradação e vulnerabilidade aos agravos e doenças. Tais fatos podem ocasionar a diminuição da capacidade funcional e de adaptação do idoso ao meio ambiente, o que na maioria das vezes, implica em uso desproporcional de recursos da saúde levando ao crescimento do consumo de medicamentos^{3, 4, 5, 6}.

Entretanto, alguns medicamentos são considerados potencialmente inapropriados para uso em idosos, quando os riscos potenciais decorrentes de seu uso superam os benefícios, e para os quais existem alternativas terapêuticas mais seguras; e deveriam ter seu uso evitado nestes indivíduos⁷.

Sendo assim, é imprescindível o desenvolvimento de estratégias que evitem a exposição da população idosa a esse tipo de risco. Uma alternativa para evitar a prescrição destes medicamentos é a utilização de listas que identifiquem quais são os medicamentos potencialmente inapropriados para uso em

idosos, como por exemplo, o Critério de Beers⁸, que pode auxiliar os profissionais de saúde no momento da decisão, de forma a evitar a indicação desses medicamentos. A atual versão do Critério de Beers (2012) foi elaborada por um grupo de especialistas em cuidados geriátricos e em farmacoterapia dos Estados Unidos, com experiência clínica relevante e com conhecimento sobre as versões anteriores do Critério de Beers. Sua versão atual apresenta cinquenta e três medicamentos ou classes de medicamentos. E, atualmente, este é o critério mais utilizado na prática clínica e científica, inclusive no Brasil, que não possui um critério elaborado de acordo com as necessidades e particularidades da população idosa brasileira^{9, 10, 11}.

Neste contexto, vale ressaltar que no Sistema Único de Saúde (SUS), os medicamentos disponibilizados para a população são escolhidos através de processos de seleção baseados em critérios técnicos, em evidências científicas e no perfil nosológico e epidemiológico da população. Dessa forma, as listas padronizadas, como a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME), são compostas de medicamentos com eficácia e segurança comprovada, que apresentem a melhor relação custo-benefício. Entretanto, alguns dos medicamentos selecionados, embora efetivos e seguros para algumas faixas etárias da população, podem ser potencialmente inapropriados para os idosos¹¹.

É importante ressaltar que a Legislação Brasileira inclui no campo de atuação do SUS a execução de ações de assistência terapêutica integral ao paciente, incluindo os

medicamentos¹². Além disso, o Estatuto do Idoso preconiza que é de responsabilidade do Poder Público o fornecimento de medicamentos gratuitos aos idosos, especialmente aqueles de uso contínuo². Em adição, a Política Nacional do Idoso preconiza que o fornecimento de medicamentos é necessário à recuperação e reabilitação da saúde do idoso¹³, a Política Nacional de Medicamentos (PNM), aprovada pela Portaria 3.916/98, tem como propósito garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais¹⁴. Além deste arcabouço Legal sobre o acesso a medicamentos seguros aos idosos, é importante que a seleção desses medicamentos, envolva diferentes aspectos técnicos, sobretudo as particularidades e necessidades de cada faixa etária.

Diante do exposto, justifica-se o desenvolvimento de um estudo que analise a presença de medicamentos considerados potencialmente inapropriados aos idosos contidos nas REMUME, bem como uma análise da literatura sobre opções terapêuticas com menor risco potencial a esta faixa etária.

Metodologia

O presente estudo apresenta duas etapas, sendo a primeira caracterizada pela identificação dos medicamentos potencialmente inapropriados aos idosos contidos na REMUME de Divinópolis-MG, segundo o Critério de Beers⁸. Para esta fase, foi utilizada a última versão da REMUME disponibilizada pela Secretaria Municipal de

Saúde (SEMUSA) do município de Divinópolis-MG, Brasil. Este município possui 217.404 habitantes, sendo 24.618 habitantes com idade igual ou superior a 60 anos de idade^[15].

A partir da identificação dos medicamentos na REMUME, estes foram classificados de acordo com o primeiro nível de classificação da ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*) e categorizados em três tabelas, sendo:

- (i) Tabela 2- Medicamentos Potencialmente Inapropriados para uso em idosos independente da condição clínica;
- (ii) Tabela 3 - Medicamentos Potencialmente Inapropriados para uso em idosos considerando a morbidade ou síndrome;
- (iii) Tabela 4 - Medicamentos Potencialmente Inapropriados que devem ser usados com cautela em idosos.

Na segunda etapa, foi realizada uma revisão na literatura científica para identificação de opções terapêuticas com menor potencial de risco aos pacientes idosos. Foi realizada uma síntese dos trabalhos que apresentaram e/ou discutiam opções terapêuticas mais seguras a essa faixa etária. As palavras utilizadas para a busca não foram sistematizadas e/ou previamente estabelecidas, em virtude da amplitude da pesquisa.

Na maioria das vezes, utilizaram-se nomes dos medicamentos segundo a denominação comum internacional (Nome genérico), o nome da morbidade ou síndrome acrescido da palavra “elderly” ou “idosos”. Foram utilizados artigos publicados nos idiomas espanhol, inglês e português que

abordam a temática sobre farmacoterapia em idosos. Os artigos selecionados estão indexados nas bases de dados PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com/>), SciELO (<http://www.scielo.br/>) e Biblioteca Virtual em Saúde (<http://www.bireme.br/php/index.php>) e parte das referências são de livros, relatórios técnicos institucionais e dissertações.

Resultados e Discussão

A partir da análise da REMUME foram encontrados 37 medicamentos potencialmente inapropriados aos idosos, sendo que a maioria atua no sistema nervoso (51,4%) e no sistema cardiovascular (21,6%) (tabela 1). Esses resultados apontam para a necessidade da adoção de medidas educativas e de estratégias que possam minimizar o uso destes medicamentos nesta faixa etária, sobretudo na área de neurologia, psiquiatria e cardiologia.

Tabela 1. Classes dos Medicamentos Potencialmente Inapropriados para uso em idosos contidos na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais de Divinópolis-MG, 2014.

Classe ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification)	n (%)
Sistema nervoso	19 (51,4)
Sistema cardiovascular	08 (21,6)
Aparelho digestivo e metabolismo	04 (10,8)
Hormônios de uso sistêmico, exceto hormônios sexuais:	02 (5,4)
Sistema musculoesquelético:	02 (5,4)
Sistema respiratório	01 (2,7)
Agentes anti-infecciosos para uso sistêmico	01 (2,7)
Total	37 (100)

Dentre os medicamentos encontrados, 25 são considerados potencialmente inapropriados para uso em idosos independente da condição clínica; 26 são potencialmente inapropriados para uso em idosos dependendo

da condição clínica; e 13 medicamentos devem ser utilizados com cautela em idosos (O somatório não é igual a 37 porque há medicamentos que estão contidos em mais de uma tabela).

Tabela 2. Medicamentos Potencialmente Inapropriados para uso em idosos independente da condição clínica, contidos na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais de Divinópolis-MG, 2014 [8].

Medicamentos presentes na REMUME	Risco de uso segundo o Critério de Beers (2012)
Antihistamínicos de primeira geração (isolado ou em combinação) Prometazina	Efeito anticolinérgico; clearance diminui com o aumento da idade, e tolerância desenvolve-se quando utilizado como hipnótico; maior risco de confusão mental, boca seca, obstipação, entre outros. A prescrição de difenidramina pode ser apropriada no tratamento agudo de reações alérgicas graves.
Antiarrítmico Amiodarona	Evitar fármacos antiarrítmicos como tratamento de 1ª linha na fibrilação atrial. A amiodarona apresenta falta de eficácia no idoso e elevada toxicidade (ex.: problemas de tireóide, distúrbios pulmonares e prolongamento do intervalo QT).
Digoxina > 0,125mg/d	Na insuficiência cardíaca o aumento da dose não apresenta benefícios clínicos e pode aumentar o risco de toxicidade; depuração renal lenta pode conduzir a um risco de efeitos tóxicos.
Espironolactona > 25mg/d	Evitar em pacientes com insuficiência cardíaca ou com clearance < 30 mL/min. Na insuficiência cardíaca o risco de hipercalemia é maior em idosos especialmente para doses superiores a 25mg/dia, coadministração com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), bloqueadores do receptor da angiotensina e suplementos de potássio.
Antidepressivos Tricíclicos (isolado ou em combinação) Amitriptilina Clomipramina Imipramina	Efeitos anticolinérgicos; sedativo e causam hipotensão ortostática.
Antipsicóticos Clorpromazina Haloperidol Tioridazina	Aumentam o risco de Acidente Vascular Encefálico (AVE) e a mortalidade em pessoas com demência. A Tioridazina é altamente anticolinérgica e apresenta risco de prolongamento do intervalo QT.
Barbitúricos Fenobarbital	Alta taxa de dependência física; desenvolvimento de mecanismos de tolerância ao sono; risco de overdose em baixas dosagens.
Benzodiazepínicos Ação curta e intermediária: Alprazolam Longa ação: Flurazepam Clonazepam Diazepam	Os idosos apresentam maior sensibilidade aos benzodiazepínicos e o metabolismo é mais lento nos fármacos de longa ação; Possuem uma longa meia vida de eliminação, particularmente no idoso, induzindo sedação prolongada e risco aumentado para quedas, fraturas e acidentes.
Estrogênio com ou sem progesterona Levonorgestrel + Etinilestradiol	Evitar as formas orais e transdérmicas. Evidência de carcinogenicidade (câncer da mama e endométrio) e perda de efeito cardioprotetor e cognitivo nas idosas.
Insulina regular com prescrição variável de acordo com os valores de glicemia (sliding scale)	Maior risco de hipoglicemia sem melhoria do controle da hiperglicemia, independentemente dos cuidados prestados.
Sulfoniluréia de longa ação Glibenclamida	Evitar. Elevado risco de causar hipoglicemia severa.
Gastrointestinal Metoclopramida	Evitar, exceto para gastroparesia. Pode causar efeitos extrapiramidais, incluindo discinesia tardia, o risco pode ser ainda maior em idosos frágeis.
Nitrofurantoína	Evitar o uso a longo prazo e em pacientes com clearance < 60 mL/min. Elevado potencial para toxicidade pulmonar.

Tabela 2. (Cont.)

Medicamentos presentes na REMUME	Risco de uso segundo o Critério de Beers (2012)
<i>Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) orais não seletivos da ciclooxigenases (COXs)</i> Diclofenaco Ibuprofeno Ácido Acetilsalicílico (AAS) >325 mg/d	Aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal grave e úlceras do trato gastrointestinal superior em idosos. Deve ser evitado o seu uso a curto ou longo prazo dado que muitos pacientes possuem morbidades gastrintestinais assintomáticas. Quando prescritos, o paciente deve tomar um agente gastroprotetor como um inibidor da bomba de prótons.
<i>Alfa agonistas</i> Clonidina Metildopa	Alto risco de efeitos adversos no Sistema Nervoso Central (SNC); pode causar bradicardia e hipotensão ortostática. Não recomendada como anti-hipertensivo de 1ª linha.

Tabela 3. Medicamentos Potencialmente Inapropriados para uso em idosos considerando a morbidade ou síndrome, contidos na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais de Divinópolis-MG, 2014 [8].

Morbidade ou Síndrome	Medicamentos presentes na REMUME	Risco de uso segundo o Critério de Beers (2012)
Insuficiência Cardíaca	<i>AINEs</i> Ibuprofeno Diclofenaco AAS	Podem potencializar a retenção de líquidos e exacerbar a insuficiência cardíaca.
Síncope	<i>Antidepressivos Tricíclicos</i> Amitriptilina Imipramina Clomipramina Nortriptilina <i>Antipsicóticos</i> Clorpromazina Tioridazina	Aumenta o risco de hipotensão ortostática ou bradicardia.
Crise epiléptica/ Epilepsia	<i>Antipsicóticos</i> Clorpromazina Tioridazina	Diminui o limiar de convulsivo; Podem ser aceitáveis em pacientes com crises controladas nos quais os fármacos alternativos não são eficazes.
Demência e Transtorno cognitivo	<i>Anticolinérgicos</i> Amitriptilina Clomipramina Imipramina Nortriptilina Prometazina Oxibutinina <i>Benzodiazepínicos</i> Alprazolam Clonazepam Diazepam Flurazepam Nitrazepam <i>Antipsicóticos</i> Haloperidol Clorpromazina Tioridazina	Evitar por causa dos eventos adversos no Sistema Nervoso Central (SNC). Particularmente os antipsicóticos estão associados a um aumento do risco de AVE e mortalidade em pessoas com demência.

Tabela3.(Cont.)

Morbidade ou Síndrome	Medicamentos presentes na REMUME	Risco de uso segundo o Critério de Beers (2012)
Doença de Parkinson	<i>Antipsicóticos</i> Clorpromazina Tioridazina Haloperidol <i>Antieméticos</i> Metoclopramida Prometazina	Evitar antagonistas dos receptores da dopamina, com potencial para piorar os sintomas parkinsonianos.
Obstipação crônica	<i>Antihistamínicos de 1ª geração</i> Prometazina <i>Antimuscarínicos orais para a incontinência urinária</i> Oxibutinina <i>Anticolinérgicos</i> Amitriptilina Clomipramina Imipramina <i>Antipsicóticos</i> Haloperidol Clorpromazina Tioridazina	Evitar, exceto se não houver outras alternativas, pois podem piorar a obstipação. Fármacos para a incontinência urinária (antimuscarínicos em geral) diferem na incidência de obstipação; a resposta é variável; deve-se considerar um fármaco alternativo se ocorrer obstipação.
História de úlcera gástrica ou duodenal	<i>AINEs</i> Ibuprofeno Diclofenaco AAS > 325 mg/d	Evitar, a menos que outras alternativas não sejam eficazes. O paciente deve usar concomitantemente um gastroprotetor (inibidor de bomba de prótons); Pode agravar úlceras existentes ou causar úlceras novas.
História de quedas ou fraturas	<i>Benzodiazepínicos</i> Alprazolam Clonazepam Diazepam Flurazepam Nitrazepam <i>Antiepiléticos</i> Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Topiramato <i>Antipsicóticos</i> Clorpromazina Haloperidol Tioridazina <i>Antidepressivos Tricíclicos e Inibidores</i> <i>Selectivos da Recaptação de Serotonina</i> Fluoxetina Sertralina Amitriptilina Imipramina Clomipramina Nortriptilina	Evitar a menos que alternativas mais seguras não estejam disponíveis; evitar antiepiléticos exceto para epilepsia. Capacidade de produzir ataxia, prejuízo na função psicomotora, síncope e quedas adicionais; benzodiazepínicos de ação curta não são mais seguros que os de longa ação.

Tabela3.(Cont.)

Morbidade ou Síndrome	Medicamentos presentes na REMUME	Risco de uso segundo o Critério de Beers (2012)
Sintomas do trato urinário inferior, hiperplasia prostática benigna (HPB)	<i>Anticolinérgicos</i> Amitriptilina Clomipramina Imipramina Nortriptilina Clorpromazina Prometazina Tioridazina	Evitar em homens. Podem diminuir o fluxo urinário e causar retenção urinária.
Doença renal crônica – (estágios IV e V)	<i>AINEs</i> Ibuprofeno Diclofenaco AAS	Podem aumentar o risco de lesão renal.

Tabela 4. Medicamentos Potencialmente Inapropriados que devem ser usados com cautela em idosos, contidos na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais de Divinópolis-MG, 2014 [8].

Medicamentos presentes na REMUME	Risco de uso segundo o Critério de Beers (2012)
AAS para prevenção primária de eventos cardíacos	Use com cautela em idosos com idade ≥ 80 anos por falta de evidência clínica.
<i>Antipsicóticos</i> Clorpromazina Haloperidol Tioridazina <i>Antieplético</i> Carbamazepina	
<i>Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina</i> Fluoxetina Sertralina <i>Antidepressivos Tricíclicos</i> Amitriptilina Clomipramina Imipramina Nortriptilina	Podem exacerbar ou causar a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético ou hiponatremia; necessidade de acompanhar o nível de sódio quando iniciar ou alterar dosagens.
<i>Vasodilatadores</i> Hidralazina	Pode exacerbar episódios de síncope em idosos que já apresentam histórico.
Dabigatrana	Use com cautela em idosos com idade ≥ 75 anos, pois apresenta maior risco de hemorragia que a varfarina. Uso com cautela também se clearance < 30 mL/min, pois não apresenta eficácia e segurança comprovada.

Diante disso, buscou-se identificar alternativas medicamentosas e/ou condutas consideradas com menor risco potencial, para substituir os medicamentos considerados potencialmente inapropriados ou que devem ser utilizados com cautela.

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos devem ser prescritos apenas para uso a curto prazo e em doses mínimas. Não existem benefícios do uso crônico de benzodiazepínicos indicados para os transtornos de ansiedade e/ou insônia em idosos, em especial se o uso ultrapassa um

mês; sendo que o uso desses medicamentos em idade avançada não deve ultrapassar quatro meses. Isto é devido aos riscos, incluindo a dependência, prejuízo cognitivo, quedas e fraturas. Pacientes com idade superior a 65 anos são particularmente suscetíveis a esses efeitos colaterais, devido ao acúmulo desses fármacos no organismo^{16, 17, 18, 19, 20, 21}.

A prevenção e o tratamento dos distúrbios de sono na terceira idade podem ser feitos por meio de medidas terapêuticas não farmacológicas, visando melhorar a qualidade e quantidade de sono. Entre essas medidas está a Terapia Cognitiva e Comportamental que inclui: 1) a educação sobre a higiene do sono; 2) o controle de estímulos; 3) o relaxamento muscular; 4) a restrição do sono e 5) a terapia cognitiva para a insônia. No entanto, sua eficácia diminui com a idade, sendo necessário combinar estratégias não farmacológicas com terapia medicamentosa^{22, 23}.

Para maiores detalhes sobre as medidas não farmacológicas para prevenir e tratar distúrbios de sono do idoso sugerimos a leitura do trabalho de Geib e colaboradores²².

Alguns antidepressivos, como os tricíclicos, apresentam efeito sedativo importante que tem sido explorado no tratamento da insônia, especialmente a insônia em associação com transtorno de depressão. No entanto, alguns dos seus efeitos secundários (incluindo a boca seca, visão turva, retenção urinária, obstipação, sudorese, náuseas, tonturas, tremores e hipotensão ortostática) podem ser particularmente intoleráveis para os pacientes idosos,

principalmente quando se utiliza os antidepressivos tricíclicos²⁴.

Antidepressivos

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são a primeira linha de tratamento mais comumente utilizado para a depressão em idosos, pois apresentam baixa toxicidade e alta tolerabilidade. O principal ponto é a utilização de uma dose inicial baixa com posterior titulação da dose, deve-se esperar por um período mínimo de duas semanas antes de um aumento da dose^{25, 26}.

Entre os ISRS, há muitas diferenças quanto à farmacocinética, como por exemplo, os valores de meia-vida de eliminação e a presença de metabólitos ativos. Sendo assim, são preferíveis para os idosos compostos com meia vida mais curta e sem metabólitos ativos. O citalopram, por exemplo, apresenta vantagens farmacocinéticas (meia vida mais curta e menor potencial para interações medicamentosas)²⁵.

Antipsicóticos

Os antipsicóticos atípicos, conhecidos como de segunda geração, são preferíveis, pois apresentam maior afinidade por receptores serotoninérgicos 5HT₂ do que por receptores dopaminérgicos D₂. Sendo assim, a ação antagonista serotoninérgica dos antipsicóticos atípicos diminui o aparecimento de sintomas extrapiramidais²⁷.

Neste contexto é válido destacar que no âmbito do SUS o fornecimento gratuito de medicamentos ocorre por meio de três componentes: os básicos (que são os

medicamentos contidos na REMUME), estratégicos e especializados. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) tem como finalidade garantir, em nível ambulatorial, o acesso ao tratamento medicamentoso, de doenças cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicados pelo Ministério da Saúde. Dessa forma, é preciso considerar que apesar dos antipsicóticos de segunda geração não estarem disponíveis na REMUME do município, estes são oferecidos por meio do CEAF²⁸. Por outro lado, para se ter acesso a estes medicamentos o paciente deve ser refratário ao tratamento com os antipsicóticos de primeira geração.

Anti-histamínicos de primeira geração

A nova geração de anti-histamínicos não sedativos, conhecidos como de segunda geração (terfenadina, astemizol, fexofenadina, loratadina, cetirizina e ebastina), não apresentam efeitos adversos anticolinérgicos pela diminuição da sua passagem pela barreira hematoencefálica e também possuem longa duração de ação. Tal fato pode ser explicado pela alta afinidade aos receptores H₁, com pouco ou nenhum efeito anticolinérgico^{29, 30}. Diante disso os anti-H₁ de segunda geração são opções de menor risco aos idosos.

Antiepilépticos

A terapia inicial para pacientes idosos com epilepsia recém-diagnosticada deve considerar os antiepilépticos não indutores do metabolismo hepático como primeira escolha ao invés de fármacos antiepilépticos indutores

enzimáticos clássicos. Dessa forma, os antiepilépticos de segunda geração são opções terapêuticas mais indicadas aos pacientes idosos³¹.

Dentre eles, é importante destacar que a oxcarbazepina causa hiponatremia, e esta reação adversa é considerada idade e dose-dependente, portanto a monitorização dos níveis de sódio em idosos que utilizam esse medicamento deve ser frequente. A gabapentina não se liga a proteínas plasmáticas sendo, portanto uma boa opção terapêutica para idosos polimedicados, pois assim não haverá competição por ligação a proteínas plasmáticas reduzindo-se o risco de interações medicamentosas. O clearance da lamotrigina reduz em 30% em idosos, sendo necessária a utilização de doses reduzidas³².

Vale ressaltar que a portaria nº 492/2010 aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas que preconiza a utilização de antiepilépticos não indutores do metabolismo hepático nos pacientes idosos. Sendo assim, o SUS oferece esses medicamentos por meio do CEAF³³.

Corticosteróides

Independente da faixa etária o uso de corticosteroides deve ser sempre individualizado e monitorado periodicamente. Quando a condição clínica permitir, deve-se considerar um tempo curto de tratamento e uso de doses baixas desta classe farmacológica. Em tratamentos prolongados, a administração em dias alternados é válida, sendo também importante a aplicação da dose no período da manhã, mimetizando o ritmo circadiano do

cortisol. Além disso, ao final de um tratamento superior a dois meses, deve-se propor uma gradual descontinuação da medicação, para promover uma recuperação normal da atividade do eixo hipófise-adrenal³⁴.

Além disso, é necessário considerar os possíveis efeitos secundários observados nos idosos (hiperglicemia, hipertensão e osteoporose), monitorando cuidadosamente a pressão arterial, níveis séricos de glicose, vitamina D e cálcio, e se possível, realizar o exame de densitometria óssea. Além disso, deve-se considerar a necessidade de reposição de cálcio e vitamina D se o uso de corticosteroides for superior a três meses^{35, 36, 37, 38}.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Os primeiros AINEs, considerados como inibidores não seletivos da ciclooxigenase (COX) apresentam eficácia comprovada quanto ao efeito anti-inflamatório, porém, o uso por um longo período é limitado devido aos eventos adversos, que são mais acentuados em pacientes idosos. Dentre esses, destacam-se os gastrintestinais como úlcera péptica e hemorragias. Nesses pacientes devem-se suspender ou reduzir a dose do AINE, e quando não for possível alterar o tratamento com AINE, recomenda-se utilizar os inibidores da bomba de prótons³⁹⁻⁴¹.

Antimuscarínicos

Na ausência de comorbidade significativa e polifarmácia, qualquer um dos agentes antimuscarínicos pode ser prescrito, se houver indicação clínica. A oxibutinina de

liberação imediata oral em doses superiores a 10 mg/dia devem ser evitadas como tratamento de primeira linha, devido aos efeitos anticolinérgicos. As formas farmacêuticas de liberação prolongada, uma vez ao dia, e formulações transdérmicas estão associadas a menores taxas de efeitos anticolinérgicos e são melhores opções para o paciente idoso, devido à menor variação nos níveis séricos. Vale ressaltar que, os primeiros sinais de melhora de incontinência urinária começaram a surgir já no primeiro mês de tratamento, tendo o ápice de melhora com aproximadamente 12 semanas de acompanhamento^{42, 43}.

Por outro lado, as estratégias não farmacológicas devem ser colocadas em prática, incluindo o exercício físico, terapia comportamental, suspensão de cigarro, restrição hídrica (pelo menos 3 horas antes de dormir), redução da ingestão de alimentos que causam irritação da bexiga, como a cafeína, bebidas gaseificadas, pimenta e alimentos e bebidas ácidas. Entre outras medidas, os idosos precisam ser empoderados a se concentrarem em sensações pélvicas e realizar várias contrações musculares do assoalho pélvico, esperando até que a sensação de desejo desapareça e, em seguida, caminhar até o banheiro normalmente, de modo a evitar perdas urinárias decorrentes do impulso. Além disso, os pacientes devem ser aconselhados quanto à micção programada em intervalos regulares, na tentativa de aumentar a sua capacidade da bexiga e reduzir os episódios de perda urinária⁴⁴.

Anti-hipertensivos

Para o controle da hipertensão arterial é indicado os diuréticos tiazídicos como terapia de primeira escolha. Os betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA) também podem ser selecionados de acordo com as comorbidades e fatores de risco do paciente idoso^{45, 46}.

Os diuréticos tiazídicos devem ser iniciados com doses de 12,5 mg/dia, podendo chegar a 25 mg/dia. Os IECA e BRA são considerados o tratamento de primeira linha em hipertensos com diabetes, devido ao efeito nefroprotetor. Os bloqueadores dos canais de cálcio podem ser o tratamento preferencial em combinação com IECA quando o objetivo terapêutico não é alcançado em monoterapia com IECA. Os betabloqueadores devem ser utilizados em idosos pós-infartados ou com risco cardiovascular elevado, visto que estes fármacos diminuem a chance de um novo infarto agudo do miocárdio, por diminuir a demanda de oxigênio e a liberação de catecolaminas^{47, 48, 49, 50}.

Além disso, de acordo com a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão⁵¹ pode-se considerar outros diuréticos, incluindo o de alça que são reservados para situações de hipertensão associada à insuficiência renal com taxa de filtração glomerular abaixo de 30 ml/min/1,73m² e ou na insuficiência cardíaca com retenção de volume. Em pacientes com aumento do volume extracelular (insuficiências cardíaca e renal), o uso associado de diurético de alça e tiazídico podem ser benéficos para o

controle da pressão, controle do edema e para o balanço nos níveis de potássio. Os diuréticos poupadores de potássio apresentam pequena eficácia diurética, mas, quando associados aos tiazídicos e aos diuréticos de alça, são úteis na prevenção e no tratamento de hipocalemia. Seu uso em pacientes com redução da função renal poderá acarretar hipercalemia⁵¹.

Antitrombóticos

A varfarina é o protótipo dos anticoagulantes orais e é o mais prescrito no Brasil devido a sua boa correlação custo-benefício. No entanto, é necessário o acompanhamento do paciente idoso devido às interações com elevado número de medicamentos e alimentos, o cuidado com o uso em pacientes com comorbidades como insuficiência hepática, insuficiência renal, lesões hemorrágicas e risco de hemorragia grave^{52, 53}.

Os novos anticoagulantes orais estão sendo amplamente prescritos. Dentre eles, destaca-se a dabigatrana, que é administrada como um pró-fármaco, etexilato de dabigatrana. Esse fármaco pode ser indicado como opção ao anticoagulante antagonista de vitamina K em pacientes com dificuldade de manter a relação normalizada internacional (RNI) adequada, dificuldade para coletas de sangue para controle, ou por opção do paciente. Em pacientes com maior risco de sangramento (idade maior ou igual a 75 anos, depuração de creatinina entre 30 e 50ml/min, história de sangramento gastrointestinal ou intracraniano prévio, uso concomitante de ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel,

amiodarona, uso crônico ou abusivo de AINEs, IMC <18kg/m²), a dose de dabigatrana deve ser de 110mg 2x/dia^{54, 55}.

Digoxina e Espironolactona

De acordo com a II Diretriz em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁵⁶ o tratamento medicamentoso da IC no idoso é baseado na utilização de digitálicos, diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina II, betabloqueadores e vasodilatadores.

Dentre as opções terapêuticas vale ressaltar os digitálicos, especialmente a digoxina, que têm desempenhado um papel proeminente no tratamento da IC grau II e III. A meia-vida da digoxina num paciente com uma função renal normal é de 30 a 40 horas, porém, é prolongada em pacientes com função renal alterada, que pode ser da ordem de 100 horas. Isto é explicado pelo fato de apresentar alto volume de distribuição e alto peso molecular. A dose deve ser ajustada, se o paciente tem uma depuração da creatinina inferior a 50 mL/min, sendo que a dose recomendada a ser administrada é 10 a 25% da dose total a cada 48 horas se a depuração for menor que 10 mL/min, e de 25 a 75% da dose a cada 36 horas se a depuração estiver entre 10 e 50 mL/min^{54, 57}.

Os digitálicos têm índice terapêutico baixo. Pequenos aumentos dos níveis séricos, acima do limite terapêutico, podem induzir a efeitos colaterais, sendo que os idosos são mais suscetíveis à intoxicação digitálica (inapetência, náuseas, vômitos, sedação,

sonolência, confusão, letargia). Mais importantes, porém, são as consequências eletrofisiológicas, que podem resultar em bradicardia, arritmias ventriculares e supraventriculares e vários graus de bloqueio sinoatrial e atrioventricular⁵⁴.

A dose diária de digoxina na população idosa não deve ultrapassar 0,250 mg e preferencialmente deve ser menor que 0,125 mg. Além disso, tornam-se importante a monitorização dos possíveis efeitos adversos, as interações medicamentosas e a administração do medicamento em doses mais baixas e em dias alternados^{54, 58, 59}.

Outra opção terapêutica a ser considerada na IC são os diuréticos que desempenham papel crucial no manuseio clínico da IC, por aliviarem o edema pulmonar e periférico em poucas horas ou dias. Dentre eles, vale destacar a espironolactona que é capaz de reduzir a fibrose atrial, a dilatação atrial e acapacidade de indução de arritmias atriais. A utilização deste em doses baixas (\leq 25 mg/dia) deve ser considerada nos pacientes com IC grau III e IV, com níveis séricos de potássio abaixo de 5,0 mEq/L e creatinina < 2,5 mg/dL para homens e 2,0 para mulheres. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados nas primeiras semanas de tratamento ou se houver aumento da dose do fármaco, uma vez que o paciente pode desenvolver hipercalcemia e apresentar astenia, náuseas, confusão mental, anemia, perda de peso insuficiência renal aguda ou crônica e glomerulonefrite^{54, 60, 61}.

Amiodarona

A amiodarona tem uma meia-vida de eliminação longa (de 20 a 100 dias), principalmente devido ao armazenamento em tecido adiposo. Diante disso, a vulnerabilidade dos idosos aos eventos adversos relacionados a medicamentos é elevada, sendo que seu uso como antiarrítmico para esta faixa etária deve ser feito de forma criteriosa. A acumulação desse medicamento só pode ser evitada através da adesão estrita a certos padrões de dosagem que pode variar de um paciente para outro. Ou seja, a dose de amiodarona administrada deve ser ajustada de acordo com as necessidades do indivíduo e do tipo de arritmia a ser tratada, ainda assim, recomenda-se um tratamento por curto período (10-30 dias). Além disso, é necessário fazer o monitoramento do intervalo QT, assim como da função hepática, pulmonar e as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos e TSH⁶².

Nitrofurantoína

No contexto da terapia não farmacológica para a prevenção e tratamento das infecções urinárias, as principais orientações consistem no aumento da ingestão de líquidos, cuidados gerais de higiene íntima, urinar em intervalos de 2 a 3 horas e a utilização de roupas confortáveis⁶³.

A terapia farmacológica pode ser baseada na utilização da nitrofurantoína, que deve ser administrada em doses de 50-100 mg/dia por via oral, e é geralmente considerado um fármaco seguro, porém, apresenta efeitos adversos, tais como toxicidade pulmonar e hepática. O uso

profilático deve ser em curto prazo, limitado a seis meses, a menos que os benefícios superem os riscos. Além disso, é importante a realização de radiografias do tórax para o diagnóstico precoce de alterações pulmonares nos pacientes em uso prolongado do medicamento^{64, 65, 66}.

Metoclopramida

Os efeitos secundários da metoclopramida são mais prevalentes após o uso em longo prazo. Diante disso, o medicamento deve ser usado durante o menor tempo possível, com uma monitorização clínica e educação do paciente. Recomenda-se também não exceder a dose permitida de 15 mg/dia^{67, 68, 69}.

Como alternativa mais adequada de uso de antieméticos, podem ser citados os antagonistas dos receptores de serotonina do tipo 5 (receptor 5-HT₃), como a ondansetrona, por possuírem maior efetividade e menor incidência de eventos adversos. Porém, apesar de apresentarem resultado mais eficaz que a metoclopramida o custo é mais elevado^{67, 70}.

Outra alternativa que deve ser levada em consideração na prática clínica é a domperidona, que é um antagonista potente do receptor dopaminérgico (receptor D₂) apresentando relativamente poucos efeitos secundários no SNC, provavelmente por não atravessar a barreira hematoencefálica. Porém, a domperidona tem sido associada com morte súbita devido a prolongamento do intervalo QT. A dose diária de 30 mg parece ser segura, e doses mais elevadas aumentam o risco de arritmias fatais^{71, 72, 73, 74}.

Estrogênio com ou sem Progesterona

Sabendo-se que os estrogênios estão associados a risco de carcinogenicidade e perda de efeito cardioprotetor e cognitivo nas idosas, o uso de isoflavonas pode ser indicado para terapia de reposição hormonal. Os riscos de câncer de mama na menopausa são menores entre as mulheres com maior consumo de soja e de isoflavonas, sugerindo que estes apresentam efeito protetor sobre o câncer de mama^{75,76}.

Insulina (slidingscale)

O esquema de contagem de carboidratos pode ser recomendado nos casos de insulinoterapia intensificada⁷⁷. Este fato pode ser explicado considerando que o ajuste de dose da insulina de ação ultrarrápida deverá ser de acordo com o consumo de carboidratos. Porém, no paciente idoso essa posologia variável pode apresentar riscos por erros de cálculos podendo ocasionar, por exemplo, crises hipoglicêmicas graves. Diante disso, recomenda-se o consumo de diário de carboidrato sem grandes variações e doses fixas de insulina.

Glibenclamida

No tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 deve-se considerar as mudanças nos hábitos de vida (dieta e atividades físicas com redução do peso), considerando estas medidas podem evitar ou adiar a introdução do medicamento em razão de frequente intolerância ou contraindicações em idosos, principalmente naqueles com glicemias leves ou moderadamente elevadas. Se o tratamento

não farmacológico falhar, e o paciente idoso necessitar de uma sulfoniluréia, a glimepirida e a gliclazida devem ser os medicamentos preferíveis, por possuírem maior tolerabilidade e menor risco de hipoglicemia em comparação com a glibenclamida. Inicia-se a glimepirida na dose de 1 mg/dia, aumentando-a até a dose máxima de 6 mg/dia, antes da principal refeição, ou gliclazida em dose única, na forma de liberação lenta, inicialmente 30 mg/dia, podendo alcançar 120 mg/dia⁷⁷.

Por fim, é válido descrever que dentre as limitações do estudo destaca-se a ausência de uma busca sistematizada das evidências científicas e a falta de uma análise crítica, das opções terapêuticas selecionadas, por uma comissão de especialistas na área de geriatria.

Conclusão

A discussão sobre o uso de medicamentos considerados potencialmente inapropriados para idosos é ampla na comunidade científica. Neste contexto, os profissionais de saúde devem estar atentos quanto aos efeitos adversos, interações medicamentosas e presença de comorbidades que podem acarretar problemas relacionados ao uso de medicamentos. Atualmente, há alternativas farmacoterapêuticas e/ou condutas com menor risco potencial para os pacientes idosos que possam prevenir estes agravos. É preciso considerar opções terapêuticas que não comprometam os limitados recursos financeiros destinados à aquisição de medicamentos no âmbito do SUS, dessa forma as Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) dos municípios e instituições hospitalares

precisam buscar estratégias que apresentem boa relação custo/benefício para inclusão, em suas listas padronizadas, de opções terapêuticas mais seguras aos idosos, considerando sempre as necessidades epidemiológicas e nosológicas da população a ser atendida. O uso de medicamentos mais seguros evitam complicações de quadros clínicos, internações por eventos adversos aos medicamentos e aumento de custos com novas consultas, reduzindo assim, os custos indiretos relacionados ao cuidado com o idoso.

Referências

1. Organização Mundial de Saúde. The uses of epidemiology in the study of the elderly. Geneva: WHO; 1984.
2. Brasil. Lei n. 57, de 23 de setembro de 2003 (n. 3.561, de 1997, na Casa de Origem). Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências. Diário Oficial da União, 23 de setembro de 2003.
3. Souza RF, Skubs T, Brêtas ACP. Envelhecimento e família: uma nova perspectiva para o cuidado de enfermagem. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2007; 60(3): 263-267.
4. Sousa RM, Santana RF, Santo FHE, Almeida JG et al. Diagnósticos de enfermagem identificados em idosos hospitalizados: associação com as síndromes geriátricas. *Esc Anna Nery* 2010; 14(4): 732-741.
5. Rastogi R, Meek BD. Management of chronic pain in elderly, frail patients: finding a suitable, personalized method of control. *Clinical Interventions in Aging*. 2013; 8: 37-46.
6. He LQ, Lu JH, Yue ZY. Autophagy in ageing and ageing-associated diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013; 34: 605-611.
7. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-1536.
8. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60(4): 616-631.
9. Lyra Júnior DP, Amaral RT, Veiga EV, Cárnio EC, Nogueira MS, Pelá IR. A farmacoterapia no idoso: revisão sobre a abordagem multiprofissional no controle da hipertensão arterial sistêmica. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2006; 14(3): 435-441.

10. Baldoni AO, Pereira LRL. Estudos de utilização de medicamentos em idosos atendidos pelo Sistema Único de Saúde. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2010.
11. Obreli-Neto PR, Cuman RKN. Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos e sua presença no SUS: Avaliação das Listas Padronizadas. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2011; 14(2): 285-294.
12. Brasil. Lei n.8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 19 de setembro de 1990.
13. Brasil. Lei n. 8842/94 que institui, regulamentada pelo Decreto n.1948 de 04 de janeiro de 1996. Estabelece a Política Nacional do Idoso. *Diário Oficial da União*, 04 janeiro de 1996.
14. Brasil. Portaria no 3.916, de 30 de outubro de 1998. Dispõe sobre a Política Nacional de Medicamentos 1998. *Diário Oficial da União*, 10 de novembro de 1998.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Perfil dos Municípios Brasileiros. 2012. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/munic2012/ver_tema.php?tema=t12&munic=312230&uf=31&nome=DIVINOPOLIS.
16. Buffett-Jerrott SE, Stewart SH. Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Design*. 2002; 8(1): 45–58.
17. Cumming R, Le Couteur D. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs*. 2003; 17(11): 825–837.
18. Barker M, Greenwood K, Jackson M, Crowe S. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*. 2004;18(1): 37–48.
19. French DD, Campbell R, Spehar A, Angaran DM. Benzodiazepines and injury: a risk adjusted model. *PharmacoepidemDr S*. 2005; 14(1): 17–24.
20. Cruz AV, Fulone I, Alcalá M, Fernandes AA et al. Uso crônico de diazepam em idosos atendidos na rede pública em Tatuí-SP. *Rev Ciênc Farm Básica* 2006; 27(3): 259-267.
21. Smith AJ, Tett SE. Improving the use of benzodiazepines-Is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. *BMC Health Services Research*.2010; 10: 321.

22. Geib LTC, Neto AC, Wainberg R, Nunes ML. Sono e Envelhecimento. R. Psiquiatr. 2003; 25(3): 453-465.
23. Vitiello MV, Borson S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. CNS Drugs 2001; 15(10):777-796.
24. Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M. Sleep and aging: 2. Management of sleep disorders in older people. CMAJ 2007; 176(10): 1449-1454.
25. Scalco, MZ. Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos. Rev. Bras. Psiquiatr 2002; 24(1): 55-63.
26. Wilkins CH, Mathews J, Sheline YI. Late life depression with cognitive impairment: Evaluation and treatment. Clin Interv Aging. 2009; 4: 51-57.
27. Tamai S. Tratamento dos transtornos do comportamento de pacientes com demência. Ver BrasPsiquiatr 2002; 24(1): 15-21.
28. Brasil. Portaria no 2.981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, 24 de fevereiro de 2010.
29. Zolaly MA. Histamine H1 antagonists and clinical characteristics of febrile seizures. Int J Gen Med 2012; 5: 277-281.
30. Patil AD. Up-dosing of non-sedating antihistamines in chronic urticaria: Need for well-designed clinical trials in India. PerspectClin Res 2014; 5(2): 88-90.
31. Kirmani BF, Robinson DM, Kikam A, Fonkem E, Cruz D. Selection of Antiepileptic Drugs in Older People. CurrTreatOptionsNeurol 2014; 16(6): 295.
32. Azar NJ, Abou-Khalil BW. Considerations in the choice of an antiepileptic drug in the treatment of epilepsy. SeminNeurol 2008; 28(3): 305-316.
33. Brasil. Portaria no 492, de 23 de setembro de 2010. Ministério da Saúde – Secretaria de Atenção à Saúde. Diário Oficial da União.
34. Finamor LP; Finamor Jr F, Muccioli C. Corticoterapia e Uveítes. ArqBrasOftalmol 2002; 65(4): 483-486.
35. Patrício JP, Oliveira P, Faria MT, Pérez MB, Pereira J. Osteoporose Induzida por Corticóides. ArquiMed 2006; 20(5-6): 173-178.

36. Kenna HA, Poon AW, de los Angeles CP, Koran LM. Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: review with case report. *Psychiatry ClinNeurosci* 2011; 65(6): 549-560.
37. Maconi G, Furfaro F, Sciurti R, Bezzio C, Ardizzone S, Franchis R. Glucose intolerance and diabetes mellitus in ulcerative colitis: Pathogenetic and therapeutic implications. *World J Gastroenterol* 2014; 20(13): 3507–3515.
38. Furuya T. Epidemiology of Bone and Joint Disease - The Present and Future - Risk factors for fractures and treatment of osteoporosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *ClinCalcium* 2014; 24(5): 743-749.
39. Wannmacher L. Inibidores da bomba de prótons: Indicações racionais. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados* 2004; 2(1): 1-6.
40. Batlouni M. Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e Renais. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(4): 556-563.
41. Teichert M, Griens F, Buijs E, Wensing M et al. Effectiveness of interventions by community pharmacists to reduce risk of gastrointestinal side effects in nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2014; 23 (4): 382–389.
42. Honório MO, Santos SMA. Incontinência urinária e envelhecimento: impacto no cotidiano e na qualidade de vida. *Rev Bras Enferm* 2009; 62(1): 51-56.
43. Tannenbaum C. How to treat the frail elderly: The challenge of multimorbidity and polypharmacy. *Can UrolAssoc J* 2013; 7(4): 183–185.
44. Silva VA, D'Elboux MJ. Nurses' interventions in the management of urinary incontinence in the elderly: an integrative review. *Revescenferm* 2012; 46(5): 1221-1226.
45. Cardoso CEP, Torejane D, Ghiggi RF. Evidências no tratamento da hipertensão arterial em idosos. *ACM* 2006; 35(2): 85-91.
46. Christe V, Waeber G, Vollenweider P, Marques-vidal P. Antihypertensive drug treatment changes in the general population: the colaus study. *BMC PharmacolToxicol* 2014; 15: 20.
47. Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM. Betabloqueadores adrenérgicos. *RevBrasHipertens* 2009; 16(4): 215-220.
48. Barbosa E, Rosito G. Diferenças dos betabloqueadores no tratamento da hipertensão arterial. *RevBrasHipertens* 2013; 20(2): 73-77.

49. Moreira GC, Cipullo JP, Martin JFV. Existem diferenças entre os diversos diuréticos? *Rev Bras Hipertens* 2013; 20(2): 55-62.
50. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ*. 2013; 347: f6008.
51. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1) 1-51.
52. Marques MA. Os novos anticoagulantes orais no Brasil. *J vasc bras* 2013; 12(3): 185-186.
53. El Ghousain HE, Thomas M, Varghese SJ, Hegazi MO, Kumar R. Long term oral anticoagulant therapy with warfarin: experience with local patient population in kuwait. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014; 30(2): 111-119.
54. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101(3 supl.3): 1-93.
55. Senha JC, Tomaz PHV, Paschoalini PMS, Salvioni TO. Uso do ácido acetilsalicílico na prevenção de doenças cardiovasculares. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Fernandópolis: Faculdades Integradas de Fernandópolis; 2012.
56. Gravina CF, Rosa RF, Franken RA, Freitas EV, Liberman A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes Brasileiras em Cardiogeriatría. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(3 supl.2): 1-112.
57. Zabalza IP, Santiago BC, Aguirregotia JP. Uso combinado de anticuerpos antidigoxina y plasmaféresis en un paciente intoxicado con digoxina y con insuficiencia renal. *Farm Hosp* 2013; 37(2): 170-172.
58. Figueiredo EL, Machado FP. Os papéis da digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca: uma revisão geral. *Insuf Card* 2010; 5(2): 72-78.
59. Palatnick W, Jelic T. Emergency department management of calcium-channel blocker, beta blocker, and digoxin toxicity. *Emerg Med Pract* 2014; 16(2): 1-19.
60. Verdugo FJ, Montellano FA, Carreño JE, Marusic ET. Aplicaciones y proyecciones de los antagonistas del receptor de mineralocorticoides en el tratamiento de patologías cardiovasculares. *Rev Méd Chile* 2014; 142(1): 61-71.

61. Ng KP, Jain P, Heer G, Redman V, Chagoury OL et al. Spironolactone to prevent cardiovascular events in early-stage chronic kidney disease (STOP-CKD): study protocol for a randomized controlled pilot trial. *Trials* 2014; 15(1): 1-12.
62. Range FT, Hilker E, Breithardt G, Buerke B, Lebiedz P. Amiodarone-induced pulmonary toxicity--a fatal case report and literature review. *CardiovascDrugsTher* 2013; 27(3): 247-254.
63. Heilberg IP, Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário: ITU. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(1): 109-116.
64. Madania Y, Mannb B. Nitrofurantoin-induced lung disease and prophylaxis of urinary tract infections. *Prim Care Respir J* 2012; 21(3): 337-341.
65. Mullerpattan JB, Dagaonkar RS, Shah HD, Udwadia ZF. Fatal nitrofurantoin lung. *J Assoc Physicians India* 2013; 61(10): 758-760.
66. Moghimipour E, Salimi A, Rezaee S, Balack M, Handali S. Influence of Flocculating Agents and Structural Vehicles on the Physical Stability and Rheological Behavior of Nitrofurantoin Suspension. *Jundishapur J Nat PharmProd* 2014; 9(2): e12716.
67. Cunha SC, Monteiro MP, Coelho Filho JM. Perfil e adequação dos medicamentos prescritos para idosos internados em hospital de ensino da cidade de Fortaleza – CE. *RBCEH* 2010; 7(3): 406-418.
68. Aljarallah BM. Management of Diabetic Gastroparesis. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17(2): 97-104.
69. Aggarwal A, Bhatt M. Commonly used gastrointestinal drugs. *HandbClinNeurol* 2014; 120: 633-643.
70. Lewaschiw EM, Pereira IA, Amaral JLG. Ondansetrona oral na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios. *Rev Assoc Med Bras* 2005; 51(1): 35-40.
71. Van Roeden SE, Belle-van MG, Van Tuyt SA, Van de Ree MA, Muller AF. Domperidone and the risk of sudden cardiac death. *Ned TijdschrGeneesk* 2013; 157(45): 67-70.
72. Otten MH. Domperidone: off the market or freely available?. *Ned TijdschrGeneesk* 2013; 157(45): 50-69.
73. Ronde MW, Kingma HJ, Muntz AG. Severe parkinsonism due to metoclopramide: the importance of early recognition. *Ned TijdschrGeneesk* 2013; 157(26): 37-60.

74. Ferrier J. Domperidone as an unintended antipsychotic. *Can Pharm J (Ott)* 2014; 147(2): 76–77.
75. Pusparini, Dharma R, Suyatna FD, Mansyur M, Hidajat A. Effect of soy isoflavone supplementation on vascular endothelial function and oxidative stress in postmenopausal women: a community randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013; 22 (3): 357-364.
76. Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Kawachi T et al. Soy isoflavone intake and breast cancer risk in Japan: from the Takayama study. *Int J Cancer* 2013; 133(4): 952-960.
77. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. *AC Farmacêutica* 2013-2014; 1-365.